

Erkek İnfertilitesinde Sperm Parametreleri ile Serum ve Seminal Plazma Çinko Düzeyleri İlişkisi

Relation of Sperm Parameters to Serum and Seminal Plasma Zinc Levels in Male Infertility

¹ Ayşen YÜCETÜRK^a, ² Hale BAYRAM^b, ³ Özge KARAOSMANOĞLU^a, ⁴ Mehmet CINCIK^b,
⁵ Özdemir HİMMETOĞLU^c

^aAcıbadem Maslak Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

^bMaltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, İstanbul, Türkiye

^cGazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD (Emekli Öğretim Üyesi), Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çinko gibi eser elementlerin eksikliği sık karşılaşılan erkek infertilitesi nedenleri arasında gösterilir. Bu çalışmada amaç, serum ve seminal sıvı çinko konsantrasyonları ile erkek infertilitesi ve sperm parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, erkek infertilitesi tanısı almış 100 katılımcı ile gerçekleştirildi. Katılımcılar semen parametrelerine göre dört gruba (normozoospermi, hafif oligozoospermi, şiddetli oligozoospermi, azospermi); yaş gruplarına göre üç gruba ayrıldı. Semen parametreleri ve seminal plazma çinko seviyeleri, kan serumunda FSH, LH, LTH, serbest testosteron, toplam testosteron ve çinko düzeyleri karşılaştırıldı. Serum ve seminal plazmadaki çinko düzeyleri, normal ve anormal semen parametreleri ile motilite ve yaş grupları arasında karşılaştırıldı. Serum ve seminal plazma içerisindeki çinko miktarı atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçüldü. **Bulgular:** Katılımcıların semen volümü 2,75±1,29 ml, sperm konsantrasyonu 21,15±24,75 x10⁶/ml, toplam motil sperm yüzdesi 43,69±29,13, seminal plazma ve serum çinko düzeyleri sırasıyla 3952,91±1694,77 µg/dl ve 121,75±119,94 µg/dl ölçüldü. Gruplar arası karşılaştırmada normozoospermiklere göre azospermi grubunun yaş ortalaması, FSH ve LH düzeyleri ile semende lökosit sayısı yüksek (p=0,30; p=0,000; p=0,000; p=0,000), serbest testosteron ve toplam testosteron düzeyleri ise düşük bulundu (p=0,039; p=0,003). Ortalama serum prolaktin seviyesi, semen volümü, seminal plazma ve serum çinko değerleri açısından bir fark saptanmadı (p=0,136; p=0,65; p=0,65; p=0,38). Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda, progresif motilite ≥%30 ve progresif motilite <%30 gruplarında ve yaş gruplarında seminal plazma ve serum çinko düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda azospermik erkeklerde FSH, LH seviyeleri yüksek, serbest testosteron, total testosteron seviyeleri düşük bulunurken, seminal plazma ve serum Zn değerlerinde fark bulunmadı. Bu durum çalışmaya dahil edilen erkeklerin infertilite tanısı almış olmasıyla açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Erkek infertilitesi; semen analizi; sperm hareketliliği; çinko; *in vitro* fertilizasyon

ABSTRACT

Objective: Deficiency of trace elements such as zinc is one of the common causes of male infertility. The aim of this study was to evaluate the relationship between serum and seminal fluid zinc concentrations and male infertility and sperm parameters. **Material and Methods:** The study was conducted with 100 participants diagnosed with male infertility or unexplained infertility. Participants were divided into four groups according to semen parameters (normozoospermia, mild oligozoospermia, severe oligozoospermia, azospermia) and three groups according to age groups. The study was conducted with 100 participants diagnosed with male infertility. Participants were divided into four groups according to semen parameters (normozoospermia, mild oligozoospermia, severe oligozoospermia, azospermia) and three groups according to age groups. Semen parameters and seminal plasma zinc levels, blood serum FSH, LH, LTH, free testosterone, total testosterone and zinc levels were compared. Zinc levels in serum and seminal plasma were measured by atomic absorption spectrophotometry. **Results:** Semen volume was 2.75±1.29 ml, sperm concentration 21.15±24.75 x10⁶/ml, total motile sperm percentage 43.69±29.13, seminal plasma and serum zinc levels 3952.91±1694.77 µg/dl and 121.75±119.94 µg/dl, respectively. The mean age, FSH and LH levels and leukocyte count in semen were higher (p=0.30; p=0.000; p=0.000; p=0.000; p=0.000) and free testosterone and total testosterone levels were lower (p=0.039; p=0.003) in azospermia group compared to normozoospermia group. There was no difference in mean serum prolactin level, semen volume, seminal plasma and serum zinc levels (p=0.136; p=0.65; p=0.65; p=0.38). No significant difference was found between seminal plasma and serum zinc levels in semen analysis normal and abnormal groups, progressive motility ≥30% and progressive motility <30% groups and age groups. **Conclusion:** In our study, FSH, LH levels were found to be high, free testosterone and total testosterone levels were found to be low, while no difference was found in seminal plasma and serum Zn levels in azospermic men. This may be explained by the fact that the men included in the study were diagnosed with infertility.

Keywords: Male infertility; semen analysis; sperm motility; zinc; *in vitro* fertilisation

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Yüçetürk A, Bayram H, Karaosmanoğlu Ö, Cincik M, Himmetoğlu Ö. Erkek İnfertilitesinde Sperm Parametreleri ile Serum ve Seminal Plazma Çinko Düzeyleri İlişkisi. Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi. 2024;8(3):83-90.

Correspondence: Hale BAYRAM

Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, İstanbul, Türkiye

E-mail: halebayram@maltepe.edu.tr



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 15 Aug 2024

Received in revised form: 22 Oct 2024

Accepted: 06 Nov 2024

Available online: 20 Nov 2024

2587-0084 / Copyright © 2024 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Erkek infertilitesi, tüm infertilite vakalarının yaklaşık %30-40'ını etkileyen bir problemdir ve etiolojisinde birçok faktör rol oynar.¹ İnmemiş testis, ürogenital enfeksiyonlar, cinsel ve ejakülatuar disfonksiyon, sistemik hastalıklar, varikosel, hipogonadizm, immünolojik faktörler, genetik kusurlar, oksidatif stres (OS) artışı, selenyum (Se) ve çinko (Zn) gibi eser elementlerin eksikliği en sık karşılaşılan erkek infertilitesi nedenleri arasında gösterilmektedir.² Erkek infertilitesi vakalarının %40-50'si idiyopattır.^{1,3} Birçok çalışmada OS'e neden olan serbest oksijen radikalleri (SOR) seviyesindeki artışla idiyopatik erkek infertilitesi arasında ilişki olduğunu göstermektedir.^{4,5} Eser elementler vücutta düşük miktarda bulunsa da özellikle antioksidan fonksiyonları açısından oldukça önemlidir.^{6,7} Seminal sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunan Zn, hücreleri OS'e karşı koruyabilen metallothionein gen ekspresyonunu aktive eden eser elementlerdendir.^{2,7,8} Aynı zamanda, DNA transkripsiyonunda, protein sentezinde yer alan metaloenzimlerin kofaktörü olarak ve steroid reseptörleri ekspresyonunda gereklidir.⁹ Zn'un erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu, serum ve seminal plazmadaki Zn seviyelerinin semen parametrelerini etkilediği bildirilmiştir.^{6,10} Ayrıca, Zn eksikliği, infertil erkeklerde testis fonksiyonunun azalmasıyla ilişkilendirilirken, Zn takviyesi verilen infertil erkeklerle yapılan çalışmalarda sperm kalitesinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir.^{11,12} Bununla birlikte Eggert-Kruse ve ark. seminal sıvı Zn seviyeleri ile semen parametreleri arasında korelasyon olmadığını, bir diğer çalışmada ise Henkel ve ark. seminal plazmadaki Zn konsantrasyonunun artışıyla insan sperm hareketliliğinde azalma olduğunu bildirmiştir.¹³⁻¹⁵ Eskenazi ve ark. da takviye Zn alımının semen kalitesinde iyileşme ile ilişkili olmadığını bildirmiştir.¹⁶ Seminal sıvıda ve serumda Zn seviyeleri ile erkek infertilitesi arasındaki ilişki sıklıkla çalışılmış olmasına rağmen sonuçlar oldukça çelişkilidir.^{2,17-19} Tüm bu çelişkili sonuçlar değerlendirildiğinde serum ve seminal sıvı Zn konsantrasyonları ile erkek infertilitesi ve sperm parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi'ne başvuran çiftlerden

erkek faktörlü infertilite tanısı alan 100 erkek dahil edildi. Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan (Tarih: 11.05.2011, protokol numarası: 144) alınan etik onayına ve Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilen erkeklerin detaylı tıbbi öyküsü alındı. Primer ve sekonder infertilite olan ve ilk defa infertilite tanısı alan erkekler çalışmaya dahil edilirken, kadın faktörü tanısı almış olanlar (düşük over rezervi, tubal faktör, FSH ve LH yüksekliği ile AMH düşüklüğü) çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca genetik hastalık tanısı olan, testis kanseri öyküsü olan, tedavi edilememiş diyabet, tiroid ve adrenal yetmezliği olan ve çalışma öncesinde ve çalışma süresince alkol, hormon veya Zn içerikli ilaç kullanan erkekler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda infertil erkekler Dünya Sağlık Örgütü 2021 semen analizi kılavuzuna göre sperm sayıları açısından dört gruba ayrıldı. Sperm sayısı >16 milyon/ml olanlar normozozpermi (NZS); sperm sayısı 5-16 milyon/ml arasında olanlar hafif oligozoospermi (OZS); sperm sayısı <5 milyon/ml altında olanlar şiddetli OZS ve ejakülatta sperm olmayanlar ise azoospermi (AZO) grupları olarak belirlendi. NZS grup ile semen parametreleri anormal olarak değerlendirilen (hafif OZS, şiddetli OZS ve AZO) gruplar arası ve WHO 2021 kriterlerine göre progresif motilitesi \geq %30 ve progresif motilitesi <%30 olan gruplarda seminal plazma ve serum Zn düzeyleri değerlendirildi. Ayrıca infertil erkekler 20-29 yaş, 30-39 yaş, 40-49 yaş şeklinde üç yaş grubuna ayrılarak semen parametreleri karşılaştırıldı.

SEMEN ANALİZİ

3-5 günlük cinsel perhiz sonrasında masturbasyon yöntemiyle erkeklerden semen örneği tek kullanımlık steril geniş ağızlı kaplara alındı. Semen örneği alındıktan sonra 37°C'de inkübatörde likefiye edildi. Likefaksiyon sonrasında WHO 2021 kriterlerine uygun şekilde semen analizi yapıldı. Sperm sayısı ve motilitesi Makler sayım kamerasında mikroskop (Leica DMLS®) altında 20X büyütmede değerlendirildi. Tüm örnekler "Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Merkezi Androloji Laboratuvarı'nda" hazırlandı.

SEMİNAL PLAZMA VE KAN SERUMU ZN ANALİZİ

Semen analizi sonrasında örnekler 300 g devirde, oda ısısında 10 dakika kadar santrifüj edildi (Heraeus Instruments, Labofuge 400, Kendro Laboratory Products International Sales, Germany®). Seminal plazma kısmı tek kullanımlık pipetlerle falkon tüplere alınarak; Zn düzeyi bakılana kadar -20°C'de saklandı. Serum Zn seviyelerinin belirlenmesi için eş zamanlı olarak infertil erkeklerden sabah aç karnına venöz kan alındı. Alınan örnekler 30 dk oda ısısında pıhtılaşması beklendikten sonra 1500 g devirde 15 dk santrifüj edilerek serum kısımları ayrıldı (Heraeus Instruments, Labofuge 400, Kendro Laboratory Products International Sales, Germany®). Serum ve seminal plazma içerisindeki Zn miktarının analizi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (Shimatzu AA-7000, Atomik Absorbsiyon Spektrofotometre cihazı, Koichi Tanaka Mass Spectrometry Research Laboratory, 1875, Kyoto, Japan®) ile yapıldı.

HORMON PROFİLİNİN ANALİZİ

Çalışmaya katılanların semen örneğiyle eş zamanlı olarak alınan kan örneklerinden folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), prolaktin (LTH), serbest testosteron ve toplam testosteron seviyelerinin ölçümü için kan örneği alındı. Tüm kan örnekleri hastalar açken sabah 08:00-10:00 saatleri arasında alındı. Alınan örnekler 1500 g devirde 15 dk (ADVIA Centaur XP Immünoassay System, Siemens Healthcare Diagnostics Inc.®) oda ısısında santrifüj edildi. Hormon analizleri elde edilen serum örneklerinden kemilüminesans yöntemi (Abbott Laboratories, Abbott Park, U.S.A.®) ile çalışıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için IBM SPSS İstatistik 15 (Statistical Package for the Social Sciences; New York, NY, ABD) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel değişkenlerin Tek Yönlü Varyans Analizi (Oneway Anova), Student's t Test, Independent Sample T test, normal dağılım göstermeyenlerde Ki-kare, Mann-Whitney U Testi kullanıldı. $p < 0,05$ 'den küçük değerler istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza erkek faktörlü infertilite tanısı almış 100 erkek dahil edildi. Tanımlayıcı özellikler **Tablo 1**'de gösterilmektedir. Katılımcıların ortalama yaşı $32,2 \pm 6,0$, vücut kitle indeksi (VKİ) $26,0 \pm 3,6$, infertilite süresi (ay) $51,2 \pm 53,3$ ay, cinsel ilişki sıklığı (haftalık) $2,7 \pm 0,8$, cinsel perhiz süreleri $3,70 \pm 0,79$ gün, semen volümü $2,75 \pm 1,29$ ml, sperm konsantrasyonu $21,15 \pm 24,75 \times 10^6/ml$, total motil sperm yüzdesi $43,69 \pm 29,13$, seminal plazma ve serum Zn düzeyleri sırasıyla $3952,91 \pm 1694,77 \mu g/dl$ ve $121,75 \pm 119,94 \mu g/dl$ bulundu.

Katılımcıların semen parametrelerine göre yaş ortalamaları, infertilite süreleri, VKİ, günlük sigara tüketim miktarı ve sigara kullanım süresi (yıl), folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), prolaktin (LTH), serbest testosteron, total testosteron, semen volümü ile seminal plazma ve serum Zn düzeyleri **Tablo 2**'de karşılaştırıldı. NZS grubunda ortalama yaş $31,31 \pm 5,10$, hafif OZS grubunda $34,44 \pm 6,13$, şiddetli OZS grubunda $30,93 \pm 5,66$ ve AZS grubunda $35,75 \pm 8,07$ 'di. Azospermi grubunun, diğer üç gruba göre yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,030$). Gruplar arasında infertilite süresi, VKİ, günlük sigara kullanım miktarı ve sigara kullanım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,406$; $p=0,392$; $p=0,832$; $p=0,447$). FSH ve LH düzeylerinin NZS, hafif OZS ve şiddetli OZS gruplarına göre AZO grubunda istatistiksel olarak an-

TABLO 1: Yaş, VKİ, infertilite süresi, cinsel ilişki sıklığı, semen analizi, serum ve seminal plazma Zn değerleri. Veriler ortalama \pm SS ve min-max olarak sunuldu.

	Ortalama \pm SS (min-max)
Yaş	32,2 \pm 6,0 (22,0-49,0)
VKİ	26,0 \pm 3,6 (18,3-36,9)
İnfertilite süresi (ay)	51,2 \pm 53,3 (1,0- 264,0)
Cinsel ilişki sıklığı (haftalık)	2,7 \pm 0,8 (1,0-6,0)
Cinsel perhiz süresi (gün)	3,70 \pm 0,79 (3,00-5,00)
Sperm volümü (ml)	2,75 \pm 1,29 (0,5-7,0)
Sperm konsantrasyonu (x 10 ⁶ /ml)	21,15 \pm 24,75 (0,0-100,0)
Total motil sperm yüzdesi (%)	43,69 \pm 29,13 (0,0-93,0)
Seminal plazma Zn ($\mu g/dl$)	3952,91 \pm 1694,77 (1310,0-8327,0)
Serum Zn ($\mu g/dl$)	121,75 \pm 119,94 (63,0-1291,0)

TABLO 2: Semen analizi sonuçlarına göre yaş ortalaması, infertilite süresi, VKİ, günlük sigara kullanım miktarları ve sigara kullanma süreleri (yıl), hormon değerlerinin, semen volümü, sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı, total motil sperm sayısı ile serum ve seminal plazma Zn düzeylerinin karşılaştırılması. Veriler Ort±SS, n ve % olarak verildi. * NZS grubuyla karşılaştırıldığında p<0,05. ** NZS grubuyla karşılaştırıldığında p<0,01. *** NZS grubuyla karşılaştırıldığında p<0,001.

	NZS	Hafif OZS	Şiddetli OZS	AZO	p değeri
Yaş ortalaması (yıl)	31,31±5,10	34,44±6,13	30,93±5,66	35,75±8,07	°0,030*
İnfertilite Süresi (ay)	40,62±44,32	79,55±71,36	42,07±34,18	67,66±72,87	°0,406
VKİ	26,21± 2,93	25,76± 3,76	25,40± 3,61	27,53± 5,59	°0,392
Sigara (adet/gün)	14,29±8,22	16,90±7,17	16,16±7,58	14,57±13,32	°0,832
Sigara (yıl)	10,37±6,15	13,36±5,31	12,16±6,97	13,71±5,93	°0,447
FSH (IU/ L)	4,10± 2,82	6,29±4,99	8,47±6,99	13,82±11,24	°0,000***
LH (IU/ L)	4,08± 1,88	4,95±1,75	6,05±3,41	7,77±4,16	°0,000***
Prolaktin (ng/ ml)	7,11± 4,23	6,35±2,33	8,08±4,36	9,82±6,06	°0,136
Serbest Testosteron (pg/ ml)	12,93± 7,71	15,64±10,87	16,40±9,54	8,34±4,03	°0,039*
Total Testesteron (ng/ dl)	437,51±146,90	551,50±167,48	455,08±197,11	290,93±248,80	°0,003**
Semen volümü (ml)	2,65± 1,07	3,22± 1,76	2,71± 1,15	2,46± 1,46	°0,65
Lökosit (x106/ml)	1,79± 1,10	1,33± 0,84	2,43± 1,31	3,25± 1,21	°0,000***
Seminal plazma Zn (µg/dl)	4064,3±1752,9	4251,9± 1533,9	3669,5± 709,8	3766,4±768,9	°0,65
Serum Zn (µg/dl)	136,4±181,5	111,5± 19,0	114,9± 31,8	100,4±17,3	°0,38

°Tek yönlü varyans analizi, °Exact Ki Kare testi, °Kruskal- Wallis, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

lamalı düzeyde yüksek olduğu (sırasıyla p=0,000; p=0,000), serbest testosteron ve total testosteron düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu (sırasıyla p=0,039; p=0,003) görüldü. Yine bu dört grup ortalama serum prolaktin seviyesi, semen volümü, seminal plazma ve serum Zn değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,136; p=0,65; p=0,38).

Tablo 3'te seminal plazma Zn düzeyleri, semen analizi normal ve anormal olan olgularda (normal: NZS, anormal: hafif OZS+ şiddetli OZS+ AZO), motilitesi hareketli ve hareketsiz olanlarda ve yaş gruplarında karşılaştırıldı. Seminal plazma Zn düzeylerinde, semen analizi normal ve anormal olan

gruplar, progresif motilite \geq %30 ve progresif motilite <%30 olan gruplar ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,67; p=0,79; p=0,49).

Tablo 4'te serum Zn düzeyleri, semen analizi normal ve anormal olan olgularda (normal: NZS, anormal: hafif OZS+ şiddetli OZS+ AZO), motilitesi hareketli ve hareketsiz olanlarda ve yaş gruplarında karşılaştırıldı. Serum Zn düzeyleri semen parametreleri normal ve anormal olan gruplarda, progresif motilite \geq %30 ve progresif motilite <%30 olan gruplarda ve yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (sırasıyla p=0,64; p=0,06; p=0,42).

TABLO 3: Seminal plazma Zn düzeylerinin semen analizi normal ve anormal, progresif motilite \geq %30 ve progresif motilite <%30 ile yaş gruplarına göre karşılaştırılması. Veriler Ort±SS, n ve % olarak verildi.

	Seminal plazma Zn (µg/dl)		p değeri	
	Normal (n=42)	Anormal (n=58)		
Semen analizi	4064,34±1752,95	3870,29±1660,88	°0,67	
	Progresif motilite \geq %30 (n=75)	Progresif motilite <%30 (n=25)		
Motilite	3988,47±1680,14	3844,80±1769,21	°0,79	
Yaş grupları	20-29 yaş (n=34)	30-39 yaş (n=54)	40-49 yaş (n=12)	
	3843,41±1454,45	4101,94±1902,28	3493,33±1350,72	°0,49

°Tek yönlü varyans analizi, °Kruskal- Wallis

TABLO 4: Serum Zn düzeylerinin semen analizi normal ve anormal, progresif motilite $\geq\%30$ ve progresif motilite $<\%30$ ile yaş gruplarına göre karşılaştırılması. Veriler Ort \pm SS, n ve % olarak verildi.

	Serum Zn ($\mu\text{g/dl}$)			p değeri
	Normal (n=42)	Anormal (n=58)		
Semen analizi	136,42 \pm 181,53	110,88 \pm 26,00		^c 0,64
	Progresif motilite $\geq\%30$ (n=75)	Progresif motilite $<\%30$ (n=25)		
Motilite	127,16 \pm 137,32	105,32 \pm 25,37		^c 0,06
Yaş grupları	20-29 yaş (n=34)	30-39 yaş (n=54)	40-49 yaş (n=12)	
	112,63 \pm 26,55	110,63 \pm 23,10	101,58 \pm 21,95	^a 0,42

^aTek yönlü varyans analizi, ^cKruskal- Walli

TARTIŞMA

Erkek infertilitesinin en önemli parametresi olan semenin kalitesini belirleyen pek çok etken bulunmaktadır. Seminal plazma, protein, karbonhidrat, lipid, nükleik asitler ve inorganik bileşikler (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+}) olmak üzere birçok faktörü içerir. Seminal plazmada bulunan faktörler, epididimiste sperm olgunlaşması ve kapasitasyonu gibi moleküler süreçleri düzenleyerek sperm motilitesi için gerekli olan enerjiyi sağlar.²⁰ Seminal plazma molekülleri, sperm konsantrasyonu, hareketliliği, morfolojisi ve erkek infertilitesi hakkında fikir verebilir. Çeşitli metaller ile semen kalitesi arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma rapor edilmiştir. Seminal plazmadaki bakır, kadmiyum, nikel, kalsiyum, alüminyum, kurşun ve özellikle Zn'nin semen kalitesi üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.²¹⁻²³ Seminal plazma ve serum Zn seviyelerini sperm kalitesi ve erkek doğurganlığıyla ilişkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak çalışmalarda çelişkili sonuçlar nedeniyle tam bir fikir birliği sağlanamamıştır.^{13,14,24}

Bu çalışmada IVF merkezine başvurmuş, çalışma kriterlerine uyan 100 infertil erkeğin serum ve seminal plazma Zn düzeylerinin semen parametreleri ile ilişkisi yaş gruplarına ve semen analizi değerlerine göre gruplandırılarak karşılaştırıldı. Katılımcılar Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 yılında yayınlamış olduğu kılavuza göre semendeki sperm konsantrasyonlarına bakılarak önce dört alt grupta (Nzs, hafif Ozs, şiddetli Ozs ve AZO) daha sonra semen parametreleri normal ve anormal olarak iki grupta, progresif motilite $\geq\%30$ ve progresif motilite $<\%30$ olan iki gruba ve erkek yaş aralıklarına göre üç alt grupta değerlendirildi (20-29 yaş, 30-39 yaş ve 40-49 yaş).²⁵

Çalışmamızda Nzs, hafif Ozs, şiddetli Ozs ve AZO grupları arasında yaş ortalamaları, infertilite süreleri, VKİ, günlük sigara tüketimleri, sigara kullanım süreleri, serum FSH, LH, prolaktin, serbest ve total testosteron düzeyleri, semen volümü, semen ve seminal plazma Zn seviyeleri açısından karşılaştırıldı. AZO grubunda yaş ortalaması Nzs, hafif Ozs ve şiddetli Ozs gruplarına göre yüksek bulundu. Azospermi üreme sistemindeki çeşitli patolojilerden kaynaklandığı gibi genetik mutasyonlar (mikro/makrodelesyonlar) nedeniyle de görülebilen bir durumdur ve erkeklerde yaş artışı ile birlikte semen kalitesinin bozulduğu, sperm konsantrasyonlarının ve motilitesinin azaldığı, mikro/makrodelesyonların arttığı birçok çalışmada bildirilmiştir.²⁶⁻³¹ AZO grubundaki yaş ortalamasının yüksekliği yaş artışıyla birlikte AZO riskinin artmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda yine AZO grubunun VKİ'leri Nzs, hafif Ozs ve şiddetli Ozs gruplarına göre yüksekti. Bulgularımıza paralel olarak Sermondade ve ark. vücut ağırlığı yüksek olan erkeklerde oligozoospermi ve azospermi riskinin arttığını, Dong ve ark. da non-obstrüktif azospermik erkeklerde VKİ'nin sperm elde etme başarısını ve canlı doğum oranını etkilediğini bildirmiştir.^{32,33} Hammiche ve ark. yüksek VKİ ve merkezi yağlanmanın sperm konsantrasyonunu ve toplam hareketli sperm sayısını olumsuz şekilde etkilediğini göstermiştir.³⁴ Katılımcıların günlük sigara tüketimleri ve sigara kullanım süreleri (yıl) tüm gruplarda benzerdi. Sigara kullanımının reaktif oksijen türlerini arttırdığı ve dolayısıyla OS'e yol açtığı böylece sperm parametrelerini, seminal plazmayı ve çeşitli doğurganlık faktörlerini olumsuz yönde etkilediği çalışmalarda bildirilmiştir.^{35,36} Osadchuk ve ark. da sigara kullanımının erkek üreme sistemi fonk-

siyonlarını (semen parametreleri, FSH, LH, seminal plazma Zn düzeyleri ve DNA fragmantasyonu) etkilediğini göstermiştir.³⁷ Çalışmamızın sigara kullanım süresi (yıl) ve günlük sigara tüketim miktarlarının NZS, hafis OZS, şiddetli OZS ve AZO gruplarındaki benzer sonuçları, sigara kullanımı kaynaklı ortaya çıkabilecek farklılıkların ortadan kaldırması açısından önemlidir.

Çalışmamızdaki bulgulardan biri de AZO grubunda NZS, hafis OZS, şiddetli OZS ve AZO gruplarına göre spermatogenezi düzenleyen ana hormonal faktörler olan FSH ve LH seviyelerinin yüksek, serbest testosteron ve total testosteronlarının ise düşük bulunmasıdır. Çalışmamıza benzer şekilde Gamidov ve ark. ile Kavoussi ve ark. nonobstrüktif azospermik erkeklerde FSH'nin yükselme eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir.^{38,39} Spermatogenezin ciddi şekilde bozulması, düşük inhibin B seviyeleri ile karakterizedir. Bu durum negatif geri besleme döngüsünün aktif olmaması ve inhibe edilmemiş LH ve FSH üretimine yol açmasıyla açıklanmaktadır.^{38,40} Serum FSH seviyesindeki artış ve testosteron seviyesindeki azalma da spermatogenezdeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.^{40,41}

Vücutta en çok bulunan eser elementlerden biri olan Zn vücuttaki tüm doku ve sıvılarda bulunur ve erkek üreme sistemi ile spermatozoanın normal fonksiyonu için önemli olduğu bildirilmiştir.^{13,24} Çalışmamızda NZS, hafis OZS, şiddetli OZS ve AZO grupları arasında seminal plazma ve serum Zn düzeyleri açısından bir fark saptanmamıştır. Ayrıca semen analizi normal ve anormal olan gruplarda, progresif motilite \geq %30 ve progresif motilite $<$ %30 olan gruplarda seminal plazma ve serum Zn düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve gruplar arasında fark görülmemiştir. Benzer şekilde Wong ve ark. yaptıkları çalışmada da seminal plazma ve serum Zn düzeyleri fertil ve infertil gruplar arasında farklılık göstermemiştir.⁴² Knudtson ve ark. plazma Zn düzeylerinin semen parametreleri ve gebelik oranlarına etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında plazmadaki Zn düzeylerinin etkili olmadığı sonucuna varmıştır.⁴³ Madding ve ark. da infertil ve infertil olmayan erkeklerde semen Zn seviyeleri arasında farklılık olmadığını bildirmiştir.⁴⁴ Bir diğer çalışmada ise Allouche-Fitoussi ve ark. seminal plazmada Zn'nin sperm hareketlili-

ğini azalttığı ve Zn'nin uzaklaştırılmasıyla sperm hareketliliğinin arttığını bildirmişlerdir.⁴⁵ Egwurugwu ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmada Zn seviyesinin fizyolojik düzeylerdeki dozlarda erkek cinsiyet hormonları ve sperm kalitesi üzerinde bazı önemli olumlu etkiler gösterdiği, ancak daha yüksek dozlarda zararlı olduğu bildirilmiştir.⁴⁶ Seminal plazmadaki Zn düzeylerinin infertiliteye neden olduğu kesin olarak söylenemese de birçok çalışmada, seminal plazma Zn konsantrasyonunun spermin fizyolojik rolleri, patogenezi ve kalite parametreleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Zn eksikliğinin sperm fonksiyon bozukluğu ve erkek fertilitesine sebep olabileceği düşünülmektedir.^{47,48} Yine Colagar ve ark. çalışmalarında infertil erkeklerle infertil olmayan erkeklerde seminal plazma Zn seviyelerini karşılaştırmış ve infertil olanlarda Zn düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir.¹⁸

SONUÇ

Çalışmamızda seminal plazma Zn değerlerinde gruplar arasında fark oluşmaması, çalışmaya dahil edilen tüm erkeklerin infertilite tanısı almış çiftlerin partnerleri olmasıyla açıklanabilir. Çalışma örnekleminin yalnızca infertilite tanısı almış erkeklerden oluşması çalışmamızın sınırlılıklarından biridir. Ayrıca çalışmada semen parametrelerinin derinlemesine analizini yapılmasına rağmen, doğurganlık tıbbının nihai hedefi olan gebelik sonuçlarını içermemesi çalışmamızın bir diğer sınırlılıklarındandır. Bu alanda infertil ve fertil erkeklerin karşılaştırıldığı daha fazla örneklem sayısında araştırma yapılması, bununla birlikte gebelik ve canlı doğum sonuçlarının da analiz edilmesi Zn'nin klinik geçerliliğinin doğrulanması açısından faydalı olabilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üye-

liği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ayşen Yüçetürk, Özdemir Himmetoğlu; **Tasarım:** Ayşen Yüçetürk, Özdemir Himmetoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Ayşen Yüçetürk, Özdemir Himmetoğlu, Hale Bayram; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ayşen Yüçetürk, Özdemir Himmetoğlu;

Analiz ve/veya Yorum: Ayşen Yüçetürk, Hale Bayram, Özge Karaosmanoğlu, Mehmet Cıncık, Özdemir Himmetoğlu; **Kaynak Taraması:** Ayşen Yüçetürk, Hale Bayram, Özge Karaosmanoğlu, Mehmet Cıncık, Özdemir Himmetoğlu; **Makalenin Yazımı:** Ayşen Yüçetürk, Hale Bayram, Özge Karaosmanoğlu, Mehmet Cıncık; **Eleştirel İnceleme:** Ayşen Yüçetürk, Hale Bayram, Özge Karaosmanoğlu, Mehmet Cıncık, Özdemir Himmetoğlu.

KAYNAKLAR

- Dadgar Z, Shariatzadeh SMA, Mehranrani MS, Kheirolah A. The therapeutic effect of co-administration of pentoxifylline and zinc in men with idiopathic infertility. *Ir J Med Sci.* 2023;192(1):431-9. [Crossref] [PubMed]
- Zhao J, Dong X, Hu X, et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:22386. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bhattacharya I, Sharma SS, Majumdar SS. Etiology of Male Infertility: an Update. *Reprod. Sci.* 2024;31(4), 942-65. [Crossref] [PubMed]
- Kaltsas A. Oxidative Stress and Male Infertility: The Protective Role of Antioxidants. *Medicina.* 2023;59(10):1769. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Takalani NB, Monageng EM, Mohlala K, et al. Role of oxidative stress in male infertility. *Reproduction and Fertility.* 2023;4(3):e230024. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kumar N, Singh AK. Role of Zinc in Male Infertility: Review of Literature. *Ind Jour of Obstet and Gyn Res.* 2016;3(2):167-71. [Crossref]
- Marreiro D, Cruz K, Morais J, et al. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants.* 2017;6(2):24. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Björndahl L, Kvist U. Human sperm chromatin stabilization: a proposed model including zinc bridges. *Molecular Human Reproduction.* 2010;16(1):23-9. [Crossref] [PubMed]
- Wong WY, Merkus HMMW, Thomas CMG, et al. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility.* 2002;77(3):491-8. [Crossref] [PubMed]
- Nadjarzadeh A, Mehraei A, Mostafavi E, Gohari MR, Shidfar F. The association between dietary antioxidant intake and semen quality in infertile men. *Med J Islam Repub Iran.* 2013;27(4):204-9.
- Hadwan MH, Almashhedy LA, Alsalman ARS. Oral zinc supplementation restore high molecular weight seminal zinc binding protein to normal value in Iraqi infertile men. *BMC Urol.* 2012;12(1):32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jawad HM. Zinc sulfate treatment of secondary male infertility associated with positive serum and seminal plasma anti-sperm antibody test. *Middle East Fertility Society Journal.* 2013;18(1):24-30. [Crossref]
- Eggert-Kruse W, Zwick EM, Batschulat K, et al. Are zinc levels in seminal plasma associated with seminal leukocytes and other determinants of semen quality? *Fertil Steril.* 2002;77(2):260-9. [Crossref] [PubMed]
- Lin YC, Chang TC, Tseng YJ, et al. Seminal plasma zinc levels and sperm motion characteristics in infertile samples. *Chang Gung Med J.* 2000;23(5):260-6.
- Henkel R, Maass G, Schuppe HC, et al. Molecular aspects of declining sperm motility in older men. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1430-7. [Crossref] [PubMed]
- Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, et al. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Human Reproduction.* 2005;20(4):1006-12. [Crossref] [PubMed]
- Camejo MI, Abdala L, Vivas-Acevedo G, et al. Selenium, Copper and Zinc in Seminal Plasma of Men with Varicocele, Relationship with Seminal Parameters. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(3):1247-54. [Crossref] [PubMed]
- Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutrition Research.* 2009;29(2):82-8. [Crossref] [PubMed]
- Fuse H, Kazama T, Ohta S, Fujiuchi Y. Relationship between Zinc Concentrations in Seminal Plasma and Various Sperm Parameters. *Int Urol Nephrol.* 1999;31(3):401-8. [Crossref] [PubMed]
- Şeflek HN, Erbayram FZ, Menevşe E. Erkek İnfertilitesinde Güncel Semen Biyobelirteçleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2022;48(1):121-30. [Crossref]
- Karabulut S, Korkmaz S, Güneş E, et al. Seminal trace elements and their relationship with sperm parameters. *Andrologia.* 2022;54(11):e14610. [Crossref] [PubMed]
- Meeker JD, Rossano MG, Protas B, et al. Cadmium, Lead, and Other Metals in Relation to Semen Quality: Human Evidence for Molybdenum as a Male Reproductive Toxicant. *Environ Health Perspect.* 2008;116(11):1473-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rodríguez-Díaz R, Alcaide-Ruggiero L, Rodríguez-Fiestas S, et al. Associations of Semen Quality with Seminal Non-essential Heavy Metals in Males from the Canary Islands. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(12):4525-34. [Crossref] [PubMed]
- Beigi Harchegani A, Dahan H, Tahmasbpour E, Bakhtiari Kaboutaraki H, Shahriary A. Effects of zinc deficiency on impaired spermatogenesis and male infertility: the role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Human Fertility.* 2020;23(1):5-16. [Crossref] [PubMed]
- Björndahl L, Apolikhin O, Baldi E, et al., editors. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2021 Erişim adresi: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343208/9789240030787-eng.pdf?sequence=1>
- Li WN, Jia MM, Peng YQ, et al. Semen quality pattern and age threshold: a retrospective cross-sectional study of 71,623 infertile men in China, between 2011 and 2017. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):107. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Morris A, Mavrelos D, Oda R, et al. Paternal age over 50 years decreases assisted reproductive technology (ART) success: A single UK center retrospective analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(10):1858-67. [Crossref] [PubMed]
- Salmon-Divon M, Shrem G, Balayla J, et al. An age-based sperm nomogram: the McGill reference guide. *Human Reproduction.* 2020;35(10):2213-25. [Crossref] [PubMed]

29. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, et al. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13(1):35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Stone BA, Alex A, Werlin LB, Marrs RP. Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertility and Sterility.* 2013;100(4):952-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Valizade K, Bayram H, Donmez Cakil Y, Selam B, Cincik M. Age related semen parameters and ICSI pregnancy outcomes of 8046 men in Turkey over a 9-year period. *The Aging Male.* 2024;27(1):2374724. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Sermondade N. Obesity and Increased Risk for Oligozoospermia and Azoospermia. *Arch Intern Med.* 2012;172(5):440. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Dong Y, Mai X, Xu X, Li Y. Effects of the body mass index of males on hormone levels, sperm and embryo parameters, and clinical outcomes in non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol.* 2023;12(3):392-405. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Hammiche F, Laven JSE, Twigt JM, et al. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples. *Human Reproduction.* 2012;27(8):2365-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, Du Plessis SS. Smoking and Male Infertility: An Evidence-Based Review. *World J Mens Health.* 2015;33(3):143. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Mostafa T. Cigarette smoking and male infertility. *Journal of Advanced Research.* 2010;1(3):179-86. [[Crossref](#)]
37. Osadchuk L, Kleshchev M, Osadchuk A. Effects of cigarette smoking on semen quality, reproductive hormone levels, metabolic profile, zinc and sperm DNA fragmentation in men: Results from a population-based study. *Frontiers in Endocrinology,* 2023;14:1255304. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Gamidov S, Shatyloko T, Popova A, Gasanov N, Sukhikh G. Azoospermic men with isolated elevation of follicle-stimulating hormone represent a specific subpopulation of patients with poor reproductive outcomes. *Clin Exp Reprod Med.* 2022;49(1):62-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Kavoussi PK, Hudson K, Machen GL, et al. FSH levels and testicular volumes are associated with the severity of testicular histopathology in men with non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(11):3015-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Tek M, Akbay E. Management of the Infertile Male with Azoospermia. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* 2022;24(Special Issue):36-43. [[Crossref](#)]
41. Basukarno A, Birowo P, Rasyid N. Cut-off Value of Testosterone and FSH Level In Patient With Azoospermia. *KnE Medicine.* 2016;145-52. [[Crossref](#)]
42. Wong WY, Flik G, Groenen PM, et al. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Reprod Toxicol.* 2001;15(2):131-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Knudtson JF, Sun F, Coward RM, et al. The relationship of plasma antioxidant levels to semen parameters: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(11):3005-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Madding CI, Jacob M, Ramsay VP, Sokol RZ. Serum and Semen Zinc Levels in Normozoospermic and Oligozoospermic Men. *Ann Nutr Metab.* 1986;30(4):213-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Allouche-Fitoussi D, Breitbart H. The Role of Zinc in Male Fertility. *IJMS.* 2020;21(20):7796. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Egwurugwu JN, Ifedi CU, Uchefuna RC, Ezeokafor EN, Alagwu EA. Effects of zinc on male sex hormones and semen quality in rats. *Niger J Physiol Sci.* 2013;28(1):17
47. Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH. Zinc is an Essential Element for Male Fertility: A Review of Zn Roles in Men's Health, Germination, Sperm Quality, and Fertilization. *J Reprod Infertil.* 2018;19(2):6-81.
48. Osadchuk L, Kleshchev M, Danilenko A, Osadchuk A. Impact of seminal and serum zinc on semen quality and hormonal status: A population-based cohort study of Russian young men. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2021;68:126855. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]